Lane Medical Libra

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-POLIKLINIK HALLE (SAALE)
DIREKTOR: PROF. DR. G. GRUND

ÜBER DEN EINFLUSS VON LEBEREXTRAKTEN AUF DIE VITALSPEICHERUNG IN LEBER UND MILZ

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT
HALLE-WITTENBERG

VORGELEGT

VON

HANS BITTERSOHL

HALLE (SAALE)
1933

Referent: Prof. Dr. Grund.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153306_0005

Jungmann, Grassheim und *Wallbach* [1] haben 1928 über eine Änderung der Vitalspeicherung in den Lebern von Mäusen nach Darreichung von Leberextrakt berichtet, und zwar konnten sie nach einer dreiwöchentlichen peroralen Verabreichung dieser Extrakte sowohl eine auffallende Verkleinerung der Sternzellen beobachten, als auch feststellen, daß die in ihnen nachweisbaren Tuschepartikelchen feinkörniger gespeichert waren als in den Kupfferzellen der Kontrolltiere. Der eine von uns [2] sah bei Ratten nach Verfütterung von gewöhnlicher Leber ebenfalls eine Beeinflussung der Vitalspeicherung in den reticulo-endothelialen Elementen der Milz und Leber. Bei Verwendung von Trypanblau als Vitalfarbstoff konnte er jedoch außer einer vermehrten Funktionsleistung der erwähnten Zellen noch nachweisen, daß dieser Farbstoff eher grobkörniger gespeichert war.

Wir haben es nun unternommen, die beiden oben erwähnten Untersuchungen dahin zu ergänzen, daß wir die *Einwirkung von Leberextrakten auf das reticulo-endotheliale System* nach subcutaner Verabreichung verfolgten, wobei als *Speicherungsstoff* ebenfalls *Trypanblau* verwendet wurde. Eine derartige Nachprüfung der genannten Versuche unter etwas veränderten Bedingungen erschien zunächst deswegen wünschenswert, weil eine Bestätigung von anderer Seite bisher noch nicht vorliegt, wobei von besonderer Wichtigkeit ist, daß Leberextrakte bei der Behandlung von Anämien nicht immer die gleiche Wirkung wie Volleber zeigen sollen. Weist doch *Schulten* [3] darauf hin, daß Extrakte sehr häufig ohne therapeutischen Einfluß auf sekundäre Anämien bleiben, welche andererseits durch gewöhnliche Leber im günstigen Sinne beeinflußt werden, so daß er hieraus den Schluß zog, daß Volleber zwei antianämische Faktoren enthalten müsse, deren einer Faktor bei der Extraktgewinnung verloren gehe.

Versuche mit Extraktinjektionen mußten aber noch aus einem anderen Grunde unser Interesse erregen. Es ist nämlich behauptet worden, daß die Wirkung der Volleber auf Anämien, zum Teil wenigstens, auf ihren Eisengehalt zurückzuführen sei [4]. Gegen die Feststellung einer Änderung der Speicherungsfähigkeit der reticulo-endothelialen Elemente durch gewöhnliche Leber würde sich also der Einwand erheben lassen, daß diese nur darauf beruht, daß mit der zugeführten Leber erhebliche Mengen von Eisen zur Resorption gelangten, durch welche die Speicherungsfähigkeit des reticulo-endothelialen Systems verändert würde. Dieser Einwand würde aber dann entkräftet sein, wenn nach Zuführung von Leberextrakt die gleichen Wirkungen am reticulo-endothelialen System zur Beobachtung gelangen wie nach Volleber, vorausgesetzt, daß die verwendeten Extrakte praktisch eisenfrei sind. Daß dies bei unseren Versuchen der Fall war, geht aus den unten wiedergegebenen Eisenanalysen des verwendeten Leberextraktes hervor.

Auf die Bedeutung des reticulo-endothelialen Systems soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Es sei auf die grundlegenden Arbeiten von *Aschoff* [5], *Eppinger* [6] u. a. über die Anatomie und genetische Abstammung der zum reticulo-endothelialen System gehörenden Zellen und die Publikationen von *Schittenhelm* [7], *Goldmann* [8], *von Möllendorff* [9], *Schulemann* [10] und vielen anderen über die Bedeutung der Vitalspeicherung zur Abgrenzung der Zellen des reticulo-endothelialen Systems und zur Erkennung ihres Funktionszustandes hingewiesen. Wir wissen heute, daß Steigerung der Speicherungsfähigkeit ganz allgemein auf gesteigerte Lebenstätigkeit des reticulo-endothelialen Systems schließen läßt, während Nachlassen der Speicherung oder diffuse Durchtränkung Erlahmen des reticulo-endothelialen Systems beweist. Die maßgebliche Rolle, die das genannte Zellsystem beim Blutabbau und Eisenstoffwechsel spielt, läßt vom Studium seines Verhaltens bei Anämien und bei der Lebertherapie wertvolle Aufschlüsse erwarten. Es ist wichtig, derartige Untersuchungen nicht nur bei anämischen Individuen vorzunehmen, sondern vor allem gerade bei gesunden, da ja bei einer schon bestehenden Anämie bereits eine Beeinflussung hervorgerufen sein kann, die sich von der durch die Leber bedingten Veränderung am reticulo-endothelialen System unter Umständen schwer trennen läßt.

Versuchsanordnung.

Es wurden zehn ausgewachsene, gesunde weiße Ratten verwendet, die sich vor Versuchsbeginn in jeder Hinsicht, Aussehen, Freßlust usw. normal verhielten. Von diesen wurden drei männliche und drei weibliche Tiere zu Versuchstieren und je zwei männliche und zwei weibliche zu Kontrolltieren bestimmt. Auf diese Weise konnten etwaige geschlechtsbedingte Abweichungen in der Reaktion des reticulo-endothelialen Systems leicht als solche erkannt werden. Alle Ratten wurden in Einzelkäfigen gehalten und mit etwa 12 g Hafer, 20 g Milch, 30 g Brot und 18 g Mohrrüben p. d. ernährt. Die Verfolgung der täglich von den einzelnen Tieren aufgenommenen Nahrungsmengen und die Gewichtskurven gestatteten uns den Allgemeinzustand der Tiere zu kontrollieren. Diese Kontrolle wurde durch Blutbilder kurz vor Beginn und vor Beendigung des Versuches ergänzt. Die Versuchsdauer betrug etwas über 5 Wochen (15. 3. — 20. 4. 32), also eine Zeit, die ausreichend erscheinen mußte, nachweisliche Reaktionen des reticulo-endothelialen Systems auf Lebergaben hervorzurufen. Als Leberextrakt wurde Hepatrat verwendet, das uns von den Nordmark-Werken (Hamburg) in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurde. Hiervon wurden den Versuchstieren (Ratte A—F) injiziert:

Je 1 ccm am 15., 16., 17., 18., 21., 22., 23., 24., 25., 30., 31. 3., 1., 4., 5., 6., 7., 8., 11., 12. 4. und je 2 ccm am 19., 26., 29. 3. und am 2., 9., 13., 15., 17., 19. 4. Die durchschnittliche Hepatratdosis betrug also 1 ccm pro Tag. Da nach den Angaben der Nordmarkwerke 2—4 ccm Hepatrat dieselbe Wirkung entfalten wie 500—1000 g peroral verabreichter Frischleber, so haben unsere Tiere ein Vielfaches der therapeutisch wirksamen Menge erhalten. Die Injektionen wurden gut vertragen und beeinträchtigten das Allgemeinbefinden, die Freßlust usw. der Versuchstiere in keiner Weise.

Der Eisengehalt des Hepatrats wurde in 2 Proben von je 3 ccm Hepatrat nach Veraschung im *Schopp*schen Apparat colorimetrisch nach *Willstädter* [11] bestimmt und 0,69 mg-% im Mittel gefunden, d. h. in der Tagesdosis von 1 ccm 0,0069 mg. Diese Menge ist so gering, daß durch sie die Speicherungsfähigkeit des reticuloendothelialen Systems nicht beeinflußt werden kann, um so weniger, als die mit der gewöhnlichen Kost zugeführten Eisenmengen nach *Lintzel* und *Schall-Heisler* [12] täglich 0,5—1 mg, also das Vielfache ausmachen. Der Eisengehalt des Hepatrats ist also für die Beurteilung unserer Versuchsergebnisse bedeutungslos.

Als Vitalfarbstoff wurde Trypanblau in 1%iger wässeriger Lösung verwendet, die vor der Injektion filtriert und durch Kochen sterilisiert worden war. Trypanblau hat, wie *Goldmann* und *Schulemann* nachwiesen, den Vorzug, schnell resorbiert und im Körper verbreitet und doch genügend lange Zeit in den Reticuloendothelien festgehalten zu werden. Alle Tiere, Versuchstiere wie Kontrolltiere erhielten die gleiche Dosis, nämlich je 2 ccm subcutan, am 14., 16., 18. und 20. 4., also im ganzen 8 ccm. Die allgemeine Blaufärbung der Tiere und die Symptome leichter toxischer Schädigung traten auf, wie dies von *Goldmann* und anderen beschrieben wurde. Auffallend war das Nachlassen der Freßlust.

24 Stunden nach der letzten Trypanblauinjektion wurden die Ratten durch Durchschneiden der Carotiden und Ausblutung getötet und obduziert. Nach makroskopischer Besichtigung der inneren Organe wurden Leber und Milz gut abgespült, gewogen, nacheinander in 10%ige Formollösung, 96- und 100%igen Alkohol und in Benzol eingelegt und nach der Einbettung in Paraffin in der üblichen Weise mit Saffranin gefärbt und mit Pikrinsäurealkohol differenziert. Die Schnitte zeigten bei dieser Methode rotgefärbte Zellkerne und gelbliche Bindegewebefasern, wovon sich das Trypanblau gut abhob.

Versuchsergebnisse.

Die Ratten A, B, C sind die männlichen, D, E und F die weiblichen Versuchstiere, G und H die männlichen, I und K die weiblichen Kontrolltiere. Bei allen Ratten waren Gewichtszunahmen zu verzeichnen, bei den Versuchtstieren in etwas stärkerem Maße als bei den Kontrolltieren. Ferner zeigte sich bei den Versuchstieren eine leichte Steigerung des Hb-Gehaltes und der Erythrocytenzahl, die beim Hb nicht mehr als 4%, bei den Erythrocyten aber bis zu 2 Millionen im Kubikmillimeter betrug. Das Verhalten der roten Zellen im Ausstrich und die Leukocytenzahlen sowie die Differenzbilder zeigten keine konstanten Abweichungen voneinander, mit Ausnahme der Kontrollratte G, bei der neben einer Leukopenie mehrfach Normoblasten gefunden wurden. Das Tier machte zwar in seinem sonstigen Verhalten einen vollkommen gesunden Eindruck, der genannte Befund macht aber doch die Annahme unumgänglich, daß sich bei ihm irgendwelche pathologischen Vorgänge am erythropoetischen Apparat abspielten. Dieses Tier kann demnach

nicht als normales Kontrolltier gelten, und in der Tat weicht auch seine Vitalspeicherung von den anderen Kontrolltieren ab.

Die makroskopischen Sektionsbefunde ergaben nichts Besonderes. Auf ausführliche Wiedergabe wird deshalb verzichtet. Die inneren Organe waren in verschiedenem Grade blau gefärbt, wie es *Goldmann* als typisch beschreibt. Auch das Serum wies bläuliche Verfärbung auf. Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung waren folgende:

Ratte A. Leber: Ausgedehnte und sehr gleichmäßige intensive Trypanspeicherung in den *Kupffer*schen Sternzellen.

Milz: Ausgedehnte, fein- und mittelkörnige Speicherung vor allem in den Pulpazellen.

Ratte B. Leber: Sehr starke, schon bei schwacher Vergrößerung auffallende Vitalspeicherung in den Sternzellen. Die Mehrzahl der einzelnen Zellen ist sehr intensiv mit mittelgroßen Farbstoffkörnchen vollgestopft. Die *Kupffer*schen Zellen selbst sind vielfach vergrößert, auch vermehrt und springen stellenweise weit in das Lumen der Gefäße vor. Stärkste Vitalfärbung aller Präparate.

Milz: Ausgedehnte feinkörnige Speicherung der Sinusendothelien, in geringerem Grade auch in der Kapsel.

Ratte C. Leber: Ausgedehnte, fein- bis mittelkörnige Blauanhäufung, die bei zahlreichen Zellen schon bei schwacher Vergrößerung hervortritt.

Milz: Reichliche, mittelkörnige Speicherung in Kapsel- und Pulpazellen, teilweise infolge starker Erythrocytenanhäufung schwer sichtbar.

Ratte D. Leber: Mäßig ausgedehnte, aber intensive Speicherung, schon bei schwacher Vergrößerung deutlich.

Milz: Sehr ausgedehnte, mittelkörnige Blauspeicherung in Sinusendothelien, in geringeremGrade in der Kapsel.

Ratte E. Leber: An einzelnen Stellen intensive Speicherung, im ganzen jedoch weniger ausgesprochen als bei den vorigen Ratten. Speicherung zum Teil diffus, zum Teil feinkörnig.

Milz: In Kapsel- und Pulpazellen mäßig ausgedehnte fein- bis mittelkörnige Vitalspeicherung.

Ratte F. Leber: Ausgedehnte, teils mittel- und feinkörnige, teils mehr diffuse, im ganzen sehr intensive Vitalspeicherung, Sternzellen zum Teil vergrößert.

Milz: Deutliche fein- und mittelkörnige Blauspeicherung in einzelnen Abschnitten der Kapsel und in den Pulpazellen.

Ratte G. Leber: Ziemlich ausgedehnte, jedoch auffallend ungleichmäßige, teils feinkörnige, teils grobschollige Blauspeicherung der Kupfferzellen, die stellenweise vergrößert und vermehrt sind.

Milz: Feinkörnige Blauablagerung, vor allem in der Kapsel, in geringem Grade auch in den Pulpazellen.

Ratte H. Leber: Geringe feinkörnige Speicherung, bei schwacher Vergrößerung nicht erkennbar.

Milz: Minimale Speicherung in der Kapsel und in vereinzelten Sinusendothelien.

Ratte I. Leber: Mittlere, bei schwacher Vergrößerung kaum erkennbare Blauablagerung.

Milz: Mittelkörnige Speicherung in den Sinusendothelien, feinkörnige in der Kapsel.

Ratte K. Leber: Ausgedehnte, aber in den einzelnen Zellen wenig intensive feinkörnige Speicherung.

Milz: Ganz geringe, feinkörnige Blauspeicherung in Kapsel- und Pulpazellen.

Außer bei der Vitalspeicherung war keine mikroskopische Veränderung vorhanden, insbesondere fanden wir keine Infiltrationen.

Geben wir den Grad der Speicherung durch die Anzahl von Kreuzen an, so ergibt sich folgendes Resultat:

Ratte:	Leber:	Milz:	Ratte:	Leber:	Milz:
A	+++	++	F	+++	+++
B	++++(+)	+++	G	++++	+++
C	++++	+++	H	+	+
D	+++	+++	I	++	++
E	++	++	K	++	+

Betrachten wir nun die von uns bei der mikroskopischen Organuntersuchung gefundenen Resultate, so kann man zweifelsohne sagen, daß ein sowohl in der Menge als auch in der Art der Speicherung charakteristischer Unterschied zwischen Kontroll- und Leberratten gefunden wurde, wobei vor allem die stärkere und intensivere Vitalspeicherung in den Reticuloendothelien der Organe der Versuchstiere augenfällig war. Eine Ausnahme zeigte hier der Befund bei dem Kontrolltier G mit seinem vermehrten Trypanblaugehalt in den erwähnten Zellen. Wir dürfen wohl mit Recht unter Hinweis auf den oben vermerkten Blutbefund die Vermutung aufstellen, daß irgendwelche pathologischen Vorgänge an dem erythropoetischen Apparat, welcher ja bekanntlich in sehr engem Zusammenhang mit dem reticulo-endothelialen System steht, auf letzteren beeinflussend eingewirkt haben, und daß hierauf die vermehrte Speicherung zurückgeführt werden muß. Die Resultate der Ratte K sind gleichfalls mit einem gewissen Vorbehalt zu verwerten, da diese am 12. 3., also 5 Tage vor Versuchsbeginn, 5 Junge warf. Nach *Goldmann* übt die Gravidität auf die reticulo-endothelialen Zellen einen Einfluß aus. Im übrigen war aber doch wohl die Zeitspanne zwischen der Geburt der jungen Tiere und dem Versuchsende — die kleinen Ratten fraßen zuletzt schon selbständig und wurden bereits längere Zeit nicht mehr vom Muttertier gesäugt — ausreichend genug, um eine ins Gewicht fallende Beeinflussung auszuschließen. Auch fügen sie sich ja in den Rahmen der Speicherungsmengen bei den übrigen Kontrolltieren gut ein. So übersichtlich die Befunde in den Leberpräparaten waren, bedürfen diese jedoch hinsichtlich der Milz einer Einschränkung. Zwar ließ sich auch in diesen Organen bei den einzelnen Tieren ein deutlicher Unterschied feststellen, doch war die Übersicht bezüglich der Menge der Trypanblauspeicherung sehr beengt durch die übermäßige Erythrocytenfülle, welche zum größten Teil die Vitalspeicherung überdeckte. So sah man nur an den von roten Blutkörperchen freien Zellen den gespeicherten Farbstoff mit voller Deutlichkeit. Dieselben Schwierigkeiten erwähnt auch *Goldmann*, der auch darauf hinweist, daß die in den Milzen gespeicherte Farbstoffmenge in direktem Verhältnis zur Anordnung des lymphoiden Gewebes steht, also vom Verhältnis

Follikel zu Pulpagewebe abhängig ist, welches stark wechselt. Für die Leber jedenfalls waren die mikroskopischen Bilder eindeutig. Was die Lokalisation des Trypanblau in den Organen anbetrifft, so fanden wir es in der Leber ausschließlich in Zellen, die der Struktur und Anordnung nach zu den *Kupffer*schen Sternzellen gerechnet werden müssen. In der Milz fand sich außer einer Speicherung in der Kapsel der Farbstoff nur in den Pulpazellen. In den Follikeln ließ sich niemals Trypanblau nachweisen, ein Befund, der auch von *Goldmann, Ribbert* [13] u. a. erhoben wurde.

Aus den Versuchen geht einwandfrei hervor, daß auch nach Verwendung von praktisch eisenfreien Leberextrakten sich eine Beeinflussung des reticulo-endothelialen Systems im Sinne einer Funktionssteigerung feststellen läßt. Unsere Versuche haben also zu demselben Resultate geführt, wie sie der eine von uns nach Verfütterung von Volleber beobachten konnte. Diese Übereinstimmung legt den Schluß nahe, daß die Steigerung der Speicherungsfähigkeit des reticulo-endothelialen Systems von dem Eisengehalt der verwendeten Leber unabhängig ist. Die Resultate weisen ferner darauf hin, daß das reticulo-endotheliale System der oder wenigstens einer der Angriffspunkte der Leberdiät ist und lassen es als möglich erscheinen, daß auch bei der perniziösen Anämie Funktionsstörungen der reticulo-endothelialen Elemente eine wesentliche Rolle spielen. Die Entscheidung, ob Leberextrakte den intermediären Eisenstoffwechsel steigern, wie der eine von uns für Volleber nachgewiesen hat, muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zusammenfassung.

Von zehn weißen Ratten wurden drei männliche und drei weibliche Tiere 5 Wochen hindurch mit subcutan verabfolgtem Hepatrat behandelt. Die übrigen 4 Ratten dienten als Kontrolltiere. Die Tagesdosis betrug 1 ccm im Durchschnitt, die Gesamtdosis 37 ccm. Gegen Ende des Versuches wurden allen Ratten in zweitägigen Abständen je 2 ccm, im ganzen 8 ccm Trypanblau subcutan injiziert.

Ergebnisse.

1. Geringe Vermehrung der Erythrocytenzahl und des Hb-Gehaltes bei den Versuchstieren.

2. Die Vitalspeicherung in Leber und Milz, vor allem in letzterer, war bei den Versuchstieren deutlich stärker als bei den Kontrolltieren. Da zu den Versuchen praktisch eisenfreier Leberextrakt verwendet wurde, wird der Schluß gezogen, daß die Zufuhr von Leber als solcher unabhängig von ihrem Eisengehalte eine Steigerung der Speicherfähigkeit des retikulo-endothelialen Systems bewirkt. Es wird die Vermutung aufgestellt, daß auch bei der perniziösen Anämie eine Funktionsstörung

des reticulo-endothelialen Systems eine wesentliche Rolle spielen und daß die Heilwirkung der Lebertherapie mit einer Einwirkung auf das reticulo-endotheliale System zusammenhängen könnte.

Literaturverzeichnis.

[1] *Jungmann, Grassheim* u. *Wallbach:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1928**. — [2] *Neidhardt:* Z. exper. Med. **82**, H. 5/6. — [3] *Schulten:* Klin. Wschr. **1929**, 1828. — [4] *Lintzel:* Erg. Physiol. **31**, 844. — [5] *Aschoff:* Erg. inn. Med. **26**, 1—118. — [6] *Eppinger:* Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920. — [7] *Schittenhelm:* Handbuch der Krankheiten des Blutes. Berlin: Julius Springer 1925. — [8] *Goldmann:* Äußere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Tübingen 1909. — [9] *Möllendorff von:* Erg. Physiol. **18**, 1920. — [10] *Schulemann:* Biochem. Z. **80**. — [11] *Willstedter:* Z. physiol. Chem. **130**, 288. — [12] *Schall-Heisler:* Nahrungsmitteltabelle. Leipzig: Curt Kabitzsch 1929. — [13] *Ribbert:* Z. allgem. Physiol. **4** (1904).

Lebenslauf.

Am 29. Dezember 1907 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Karl Bittersohl und seiner Gemahlin Paula, geb. Eisen, zu Magdeburg geboren. Nachdem ich dort am 10. März 1926 am Realgymnasium mein Reifezeugnis erhalten hatte, begann ich im Sommer-Semester 1926 das Medizinstudium in Berlin. Die folgenden drei Semester war ich an der hiesigen Universität in Halle immatrikuliert; am Schlusse des Sommer-Semesters 1928 bestand ich in Marburg die ärztliche Vorprüfung mit der Gesamtzensur „gut". Von meinen sechs klinischen Semestern war ich ein Semester Hörer an der Universität in Graz, während der übrigen fünf Semester war ich an der hiesigen Universität in Halle immatrikuliert, wo ich dann am 22. Dezember 1931 die ärztliche Staatsprüfung ebenfalls mit „gut" bestand. Vom 1. Januar 1932 bis 31. Dezember 1932 war ich als Medizinal-Praktikant an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Halle beschäftigt. Zur Zeit bin ich Volontärarzt am Paul-Gerhardt-Stift in Wittenberg a. Elbe. Herrn Prof. Dr. Grund bin ich für die freundliche Überlassung des Themas zu meiner Dissertationsarbeit zu großem Danke verpflichtet.

Halle (Saale), im Januar 1933.